

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：中枢性脱髄障害の神経組織修復に関する研究
2. 研究開発代表者：村松 里衣子（大阪大学大学院医学系研究科）
3. 研究開発の成果

脳と脊髄からなる中枢神経系の疾患では、様々な重篤な症状があらわれる。症状の発症や悪化の原因のひとつに、病巣周囲での髄鞘の脱落（脱髄）が挙げられる。髄鞘は、神経活動の正常な伝播を維持する上で重要な役割を担う構造物である。脱髄による神経活動の破綻は、種々の疾患の症状の発症、悪化に繋がると示唆されており、傷ついた髄鞘を修復させることができれば、悪化した症状の緩和に繋がると考えられている。しかし、現時点で、髄鞘の修復を促す医薬品は上市されておらず、また髄鞘の修復を促すメカニズムにも不明な点が多い。そこで本研究では、髄鞘の修復を促すメカニズムを解明し、その作用を増強することで脱髄疾患モデル動物に対して治療効果が発揮されるか、検討した。

研究開発代表者らは、かつて実施していた神経回路の修復機構に関する研究において、中枢神経傷害後に病巣に旺盛に見られる血管新生が、神経回路の修復ポテンシャルを高めることを見出している。またそのメカニズムとして、血管が産生するプロスタサイクリンという生理活性物質が、神経細胞に発現するプロスタサイクリンの受容体に作用することが重要であることを報告している。プロスタサイクリンの受容体の発現様式を、脳、脊髄で観察したところ、プロスタサイクリンの受容体は神経細胞だけでなく、オリゴデンドロサイト前駆細胞でも発現することがわかった。オリゴデンドロサイト前駆細胞は、髄鞘を形成するオリゴデンドロサイトと呼ばれるグリア細胞の前駆細胞であり、オリゴデンドロサイト前駆細胞が脱髄病巣へ遊走して、細胞が成熟してオリゴデンドロサイトへ分化することで、髄鞘が修復すると考えられている。そこで本研究では、特に、プロスタサイクリンがオリゴデンドロサイト前駆細胞の遊走を促進させることで、髄鞘の修復を導くかについて検証した。

マウスの脳からオリゴデンドロサイト前駆細胞を採取し、細胞の遊走を評価する培養実験（Transwellを用いた）を実施した。プロスタサイクリンの受容体の作動剤を処置した群では、遊走した細胞数が多かった。オリゴデンドロサイト前駆細胞は、増殖能を持つが、同じ条件で培養した際の細胞数に差が認められなかった。このことから、プロスタサイクリンはオリゴデンドロサイト前駆細胞の遊走能力を高める働きがあることが示唆された。プロスタサイクリンが個体レベルの髄鞘修復にも関わるか検証するため、脱髄モデルマウスを用いた実験を実施した。用いた脱髄モデルマウスは、一過的に脱髄が誘導するが、時間が経つにつれて髄鞘が自然に修復するモデルである。本モデルマウスにおける脱髄の自然修復が、脱髄病巣に備わるプロスタサイクリンの作用の結果であるかを検討した。プロスタサイクリンの受容体拮抗剤を、脱髄モデルマウスの脱髄病巣周囲に処置したところ、髄鞘の自然修復が阻害された。この結果から、本脱髄モデルマウスにおける髄鞘の自然修復にはプロスタサイクリンが関与することが示唆された。また、同脱髄モデルマウスの脱髄病巣周囲へ、プロスタサイクリンの受容体作動剤を処置すると、髄鞘の修復が促進した。この結果から、プロスタサイクリンの作用を高める処置を施すことで、脱髄に対する治療効果が発揮されることも示された。また、用いた脱髄モデルマウスでは、脱髄が誘導されるに伴い後肢の運動機能麻痺が観察されるが、時間が経つにつれて運動機能麻痺も寛解する。この運動機能に関しても、プロスタサイクリンの受容体阻害剤を処置したマウスでは機能回復が阻害され、一方でプロスタサイクリンの受容体作動剤を処置したマウスでは機能回復が促進した。これらの結果から、プロスタサイクリンは髄鞘の自然修復に寄与する物質であること、そして、プロスタサイクリンの作用を高めることで、脱髄疾患に対して治療効果を発揮する可能性があることが示された。